

Оценка активности демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом методом переноса намагниченности

Ермакова А.А.¹, Бородин О.Ю.^{1,2,3}, Колотушкина А.А.², Титова М.А.¹, Мусина Н.Ф.¹, Санников М.Ю.², Усов В.Ю.³, Алифирова В.М.¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

² ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

³ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

Evaluation of Demyelination Process Activity in Patients with Multiple Sclerosis by Magnetization Transfer

Ermakova A.A.¹, Borodin O.Yu.^{1,2,3}, Kolotushkina A.A.², Titova M.A.¹, Musina N.F.¹, Sannikov M.Yu.², Ussov V.Y.³, Alifirova V.M.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

³ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Цель исследования: оценка активности процесса демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом с использованием эффекта переноса намагниченности.

Материал и методы. Для клинической апробации была сформирована группа пациентов из 10 человек в возрасте от 19 до 48 лет с подтвержденным диагнозом рассеянного склероза. В качестве материала для фантомных исследований использовали контраст- и жиросодержащие вещества, сканированные со смещением резонансной частоты. МРТ-исследование проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Для получения T1-взвешенных изображений в фантомном эксперименте использовалась импульсная последовательность спин-эхо с параметрами: TR = 650 мс, TE = 20 мс, FOV = 14 см, MX = 96 × 256, STh = 4,7 мм с наложением одного импульса переноса намагниченности (MTC = 1). Для количественной оценки эффекта переноса намагниченности использовали коэффициент переноса намагниченности (MTR). При клиническом исследовании использовали импульсную последовательность спин-эхо с параметрами: TR = 621 мс, TE = 17 мс, FOV = 23,4 см, MX = 208 × 320, STh = 5,0 мм. Эту же импульсную последовательность, но с наложением импульса переноса намагниченности (MTC = 1), использовали после введения контрастного вещества. Для оценки контрастирующего эффекта рассчитывали коэффициент контраста.

Результаты. Наибольшее значение MTR при фантомном исследовании получено при сочетании смещения частоты (Δf) и угла поворота ($FA_{(MT)}$): $\Delta f = -210$ Гц и $FA_{(MT)} = 600^\circ$ соответственно. Клиническая апробация данной комбинации показала статистически значимое повышение коэффициента контраста ($p < 0,05$) между очагами демиелинизации и белым веществом головного мозга в сравнении с последовательностью без эффекта переноса намагниченности. Кроме того, выявлено значимое различие коэффициентов MTR между интактным белым веществом и очагом демиелинизации ($p < 0,05$). Чувствительность T1-взвешенной последовательности с эффектом переноса намагниченности значимо выше ($p < 0,001$) показателей чувствительности T1-взвешенной последовательности без эффекта переноса намагниченности.

Выводы. Показано улучшение визуализации активных очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом при использовании T1-взвешенной последовательности с эффектом переноса намагниченности с параметрами: $\Delta f = -210$ Гц, $FA_{(MT)} = 600^\circ$ за счет высоких значений коэффициента контраста в сравнении с T1-взвешенной последовательностью на основе спин-эхо ($p < 0,05$) и значимого снижения коэффициента MTR в очаге демиелинизации ($p < 0,05$).

Ключевые слова: перенос намагниченности, МРТ, рассеянный склероз, демиелинизация, контрастность.



Purpose: to study the activity of demyelination process in patients with multiple sclerosis using magnetization transfer effect.

Materials and methods. Patients group of 10 people aged from 19 to 48 years old with a confirmed diagnosis of multiple sclerosis was formed for clinical testing. Contrast-containing and fat-containing substances scanned with offset frequency used as the material for the phantom studies. MRI investigation was performed on high field magnetic resonance tomograph with 1.5 Tesla magnetic field. To obtain T1-weighted images in the phantom experiment the Spin-Echo pulse sequence with parameters: TR = 650 ms, TE = 20 ms, FOV = 14 cm, MX = 96 × 256, STh = 4.7 mm with the imposition of a single pulse of magnetization transfer (MTS = 1) was used. Magnetization transfer ratio (MTR) was used to quantify the magnetization transfer effect. The Spin-Echo pulse sequence with the following parameters: TR = 621 ms, TE = 17 ms, FOV = 23.4 cm, MX = 208 × 320, STh = 5.0 mm was used in the clinical trial. After the administration of contrast medium the same pulse sequence with applying magnetization transfer pulse (MTC = 1) was used. Contrast ratio was calculated for evaluating the contrasting effect.

Results. The greatest MTR value was obtained when the phantom study with a combination of frequency offset (Δf) and flip angle ($FA_{(MT)}$): $\Delta f = -210$ Hz and $FA_{(MT)} = 600^\circ$ respectively. Clinical approbation of this combination showed a statistically significant increase in contrast ratio ($p < 0.05$) between the demyelination foci and white brain matter in comparison with the sequence without magnetization transfer effect. In addition significant differences in MTR coefficients revealed between the intact white matter and demyelination foci ($p < 0.05$). The sensitivity of T1-weighted sequence with the magnetization transfer effect in identification of active foci of demyelination was significantly higher ($p < 0.001$) than that sensitivity of T1-weighted sequences without the magnetization transfer effect.

Conclusion. The improved visualization of active foci of demyelination in patients with multiple sclerosis using

a sequence with magnetization transfer effect with the following parameters: $\Delta f = -210$ Hz, $FA_{(MT)} = 600^\circ$ due to the high values of contrast ratio compared with T1-Spin-Echo ($p < 0.05$) was shown and significant reduction in MTR coefficient in demyelination foci ($p < 0.05$).

Key words: magnetization transfer, MRI, multiple sclerosis, demyelination, contrast.

Введение

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что магнитно-резонансная томография (МРТ) – наиболее информативный метод определения диссоциированных во времени и пространстве очагов деструкции при рассеянном склерозе (РС) [1–3]. Одна из главных задач МРТ состоит в определении активности патологического процесса у больных РС.

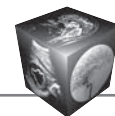
Значительный прогресс в установлении связи между активностью РС и данными МРТ был достигнут после внедрения метода контрастирования с использованием различных контрастных препаратов на основе гадолиния [4]. При повреждении гематоэнцефалического барьера вследствие демиелинизации контрастное вещество способно пройти через стенку капилляра и на какое-то время задерживаться во внеклеточном пространстве. Парамагнитный контрастный препарат усиливает сигналотзоны воспаления и отека на T1-взвешенных изображениях (ВИ). Выявление новых очагов усиления интенсивности сигнала отражает повреждение гематоэнцефалического барьера, отек, воспаление и демиелинизацию, тем самым объективизируя активность процесса [5].

Для корреспонденции: Бородин Олег Юрьевич – 634063, Россия, Томск, ул. И. Черных, 96, стр.16. Отделение лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера. Тел.: 8-3822-90-95-20. E-mail: oyborodin@yandex.ru

Ермакова Анастасия Александровна – интерн кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ, Томск; **Бородин Олег Юрьевич** – канд. мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера, старший научный сотрудник отделения РИТМД НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; ассистент кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ, Томск; **Колотушкина Анна Андреевна** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера, Томск; **Титова Марина Андреевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, Томск; **Мусина Нелли Фаритовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, Томск; **Санников Максим Юрьевич** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера, Томск; **Усов Владимир Юрьевич** – доктор мед. наук, профессор, научный руководитель отделения РИТМД НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; **Алифирова Валентина Михайловна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ, Томск.

Contact: Borodin Oleg Yurievich – 634063, Russia, Tomsk, I. Chernih str., bld. 96, corp. 16. Tomsk regional oncology center Phone: +7-3822-90-95-20. E-mail: oyborodin@yandex.ru

Ermakova Anastasiya Aleksandrovna – intern of the department of radiation diagnosis and radiation therapy of Siberian State Medical University, Tomsk; **Borodin Oleg Yurievich** – cand. of med., sci., head of radiology department of Tomsk Regional Oncology Center; Senior Fellow of radiology department of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; assistant professor of biophysics and functional diagnostics department of Siberian State Medical University, Tomsk; **Titova Marina Andreevna** – cand. of med., sci., associate professor of neurology and neurosurgery department of Siberian State Medical University, Tomsk; **Musina Nelly Faritovna** – cand. of med., sci., associate professor of neurology and neurosurgery department of Siberian State Medical University, Tomsk; **Kolotushkina Anna Andreevna** – radiologist of radiology department of Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk; **Sannikov Maksim Yurievich** – radiologist of radiology department of Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk; **Usov Vladimir Yurievich** – doct. of med. sci., professor, head of radiology department of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk; **Alifirova Valentina Mikhailovna** – doct. of med. sci., professor, head of neurology and neurosurgery department of Siberian State Medical University, Tomsk.



Одной из нерешенных задач остается ранняя диагностика РС и прогнозирование его течения [6]. Не всегда введение стандартной дозы контрастного препарата является достаточным для визуализации накопления парамагнетика в очаге, в связи с чем прибегают к увеличению дозы парамагнетика вдвое [7, 8] и втрое [9], что является противопоказанием для пациентов со сниженной функцией почек [10, 11], а также увеличивает стоимость исследования [12].

Известно, что серое вещество головного мозга представлено в основном телами нейронов, а белое вещество – аксонами, что свидетельствует о различиях химического состава этих отделов. Содержание воды в сером веществе головного мозга заметно больше, чем в белом. В сером веществе белки составляют половину плотных веществ, а в белом веществе – 1/3. На долю липидов в белом веществе приходится более половины сухого остатка, а в сером веществе – лишь около 30%. Белое вещество головного мозга, в том числе и миелин, представлено на 70% различными группами липидов. Так как протоны макромолекул обладают гораздо большей скоростью спин-спинового взаимодействия, чем свободные протоны, спад МР-сигнала происходит настолько быстро, что исчезает до начала считывания при использовании стандартных импульсных последовательностей [13, 14]. Методика переноса намагниченности позволяет насытить связанные протоны макромолекул, поэтому наиболее чувствительна к изменениям белого вещества мозга у больных РС [14, 15].

Несмотря на наличие положительных результатов в исследованиях головного мозга, методика изменения контраста с использованием эффекта переноса намагниченности не применяется повсеместно [6]. Вероятно, этот факт связан с отсутствием стандартизации протоколов сканирования и необходимостью подбора параметров сканирования, включая смещение частоты и значения мощности (угла поворота) насыщающего радиочастотного импульса [5], отличающихся для МР-сканеров разного производителя и различной величины напряженности магнитного поля.

Для количественной оценки влияния внерезонансного импульса на ткань возможна оценка с использованием коэффициента переноса намагниченности (MTR). MTR в белом веществе при таких демиелинизирующих заболеваниях, как РС, снижается [16, 17]. Также MTR возможно использовать и для оценки эффективности лечения РС [16].

Возможности методик изменения контраста с использованием эффекта переноса намагниченности несут дополнительную информацию

в сравнении со стандартным протоколом. Однако, несмотря на ряд экспериментов с изменением частоты и мощности внерезонансного импульса [18–20], рекомендации настройки угла поворота насыщающего импульса переноса намагниченности, в частности для диагностики РС, до сих пор отсутствуют.

Цель исследования

Оценка активности процесса демиелинизации у пациентов с РС с использованием эффекта переноса намагниченности.

Материал и методы

Для клинической апробации была сформирована группа пациентов из 10 человек в возрасте от 19 до 48 лет с подтвержденным диагнозом РС. Средний возраст пациентов 29,6 ± 18,4 года. Критерии включения пациентов в группу исследования: наличие заболевания РС, отсутствие других заболеваний головного мозга. Больных с абсолютными и относительными противопоказаниями к проведению исследования не было. Материалом служили жидкостные фантомы (объемом 10 мл): Gd-содержащий парамагнитный контрастный препарат (Optimark, Маллинкродт, Нидерланды) в концентрации 0,5 ммоль/л, дистиллированная вода, жиросодержащий фантом, содержащий в составе ненасыщенные жирные кислоты, имеющие CH₃–CH₂-группу. Все МРТ-исследования проводили с использованием высокопольного МР-томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Toshiba Titan Octave, Япония) с амплитудой градиентной системы 30 мТ/м и скоростью изменения напряженности магнитного поля 50 мТ/м/мс на базе кабинета МРТ-отделения лучевой диагностики Томского областного онкологического диспансера.

Фантомные исследования проводили с использованием головной катушки в режиме SE с параметрами: TR = 650 мс, TE = 20 мс, FOV = 14 см, МХ = 96 × 256, STh = 4,7 мм с наложением одного импульса переноса намагниченности. Методом перебора изменялись параметры внерезонансного насыщающего импульса: смещение частоты импульса (Δf) и угла отклонения ($FA_{(MТ)}$) в диапазонах от –1200 до +1200 Гц и от 100° до 800° соответственно. Количественная оценка эффекта переноса намагниченности проводилась с использованием коэффициента переноса намагниченности – MTR (Magnetization Transfer Ratio). Расчет MTR проводили с использованием зависимости: $MTR = (M_0 - M_T) / M_0 \cdot 100\%$, где M_0 и M_T – интенсивность МР-сигнала в отсутствие и присутствии внерезонансного насыщения.



Таблица 1. Параметры исследования головного мозга с использованием стандартной дозы контрастного вещества и методики переноса намагниченности

ИП	TR, мс	TE, мс	FOV, мм	МХ	Th, мм	STh	FA	Δf, Гц
T1-SE	650	17	24,0	256 × 224	4	30	–	–
T1-SE-MTC	650	17	24,0	256 × 224	4	30	600	–210

Примечание. ИП – импульсная последовательность, TR – время повторения, TE – время эхо, FOV – поле обзора, МХ – матрица изображения, Th – толщина среза, STh – количество срезов, FA – угол поворота, Δf – смещение частоты.

Критерию оптимальности подчинялась такая комбинация Δf и FA_(MT) внерезонансного насыщающего импульса, при котором наблюдалось минимальное значение MTR для фантомов, содержащих контрастный препарат или воду, при максимальном значении MTR для жиросодержащих фантомов. Чем выше MTR, тем более выраженный эффект оказывает импульс переноса намагниченности на соответствующее вещество.

Клиническая апробация. Для исследования головного мозга использовался протокол, представленный в табл. 1. Всем пациентам наряду с методикой переноса намагниченности выполнялась методика обычного контрастирования. Контрастный препарат Магневист (Bayer-Schering Farma, Германия) вводили внутривенно в концентрации 0,2 мл/кг массы тела. В постконтрастную фазу, через 5 мин после контрастирования выполнялось 2 T1-взвешенных исследования: без переноса намагниченности и с переносом намагниченности, необходимые для расчета коэффициентов переноса намагниченности (MTR). Коэффициенты MTR в патологических очагах и неизменном белом веществе рассчитывались по формуле:

$$MTR = (M_0 - M_T) / M_0 \cdot 100\%,$$

где M₀ и M_T – интенсивности МР-сигнала в отсутствие и присутствии внерезонансного насыщения. Интенсивность сигнала от белого вещества головного мозга измеряли вблизи очага демиелинизации согласно условию: измеренная зона в очаге демиелинизации равна измеряемой зоне в белом веществе головного мозга по площади. В итоге получили 49 измерений в очагах демиелинизации и 49 измерений в белом веществе в отсутствие внерезонансного насыщения, аналогичное количество измерений в присутствии внерезонансного насыщения. Материалом исследования являлись выявленные очаги демиелинизации, а не пациенты, так как целью работы была оценка изменения контрастности очагов демиелинизации при различных режимах сканирования T1ВИ, а именно без и после преднасыщающего импульса МТС.

Группы являлись связанными и формировались на основе импульсных последовательностей в оценке контрастного усиления. При помощи

компьютерной программы eFilm Workstation 3.0 вычисляли среднюю интенсивность сигнала в каждом очаге. Для оценки контрастирующего эффекта использовался коэффициент контраста, рассчитанный по формуле:

$$KK = (I_0 - I_{об}) / I_{об} \cdot 100\%,$$

где I₀ – интенсивность сигнала в очаге демиелинизации; I_{об} – интенсивность сигнала в белом веществе головного мозга вблизи очага демиелинизации.

Далее при помощи программы для статистического анализа количественных данных SPSS Statistics 17.0 проводился сравнительный анализ значений коэффициентов контраста с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых данных при уровне значимости p < 0,05. Для расчетов показателей чувствительности и специфичности методик (без эффекта переноса намагниченности и с эффектом переноса намагниченности) в определении активности процесса использовали программу Med Cal-statistical software с построением ROC-кривых.

Результаты

Оптимизация параметров протокола сканирования была начата с проведения фантомного эксперимента, в котором использовали смещения резонансной частоты в диапазоне от –1200 до 1200 Гц с шагом 600 Гц. В силу большого числа комбинаций, более 2000 вариантов, было принято решение сократить эксперимент, зафиксировав угол поворота в положении 600°. При получении МТ-взвешенных изображений фантомов измеряли интенсивность сигнала от каждого вещества, после чего были рассчитаны коэффициенты MTR для каждого фантома. При наблюдении повышения коэффициента MTR шаг постепенно снижался до 10 Гц.

Таким способом после проведения пробного испытания были отобраны Δf от –400 до 400 Гц. Исследование продолжили с изменением угла поворота FA_(MT) от 100° до 800° с шагом 100°.

Применяя смещение резонансной частоты – Δf = –210 Гц и установив угол поворота FA_(MT) = 600°, были получены изображения, обладающие

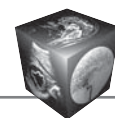


Таблица 2. Медиана и квартили коэффициентов переноса намагниченности – MTR (Me; Q1:Q3)

Показатель	n = 33	p
MTR _{oil}	81,70 (78,93–85,64)	<0,05
MTR _{oil/water}	82,57 (79,33–85,56)	<0,05
MTR _{contrast}	–3,78 (–11,89–4,28)	<0,05

Примечание. MTR_{oil} – коэффициент переноса намагниченности в жиросодержащем веществе, MTR_{oil/water} – коэффициент переноса намагниченности в жиросодержащем веществе на границе с водой, MTR_{contrast} – коэффициент переноса намагниченности в контрастном веществе, p – уровень значимости различий.

наибольшей контрастностью между жиросодержащим и контрастным веществом благодаря изменению намагниченности в отношении липидных макромолекул. Произошло уменьшение интенсивности МР-сигнала и повышение значений MTR соответственно (табл. 2). Так, в ходе фантомных экспериментов была найдена оптимальная комбинация параметров преднасыщающего импульса: $\Delta f = -210$ Гц и $FA_{(MT)} = 600^\circ$.

При клинической апробации импульсной последовательности T1-Spin-Echo с переносом намагниченности в исследованиях головного мозга выявлены 49 очагов демиелинизации у 10 больных РС (рис. 1, 2 и табл. 3). На полученных T1ВИ головного мозга визуализируют 3 типа накопления контрастного препарата: диффузное, кольцевидное и частичное (рис. 3–5). Частичный тип накопления в виде полумесяца предположительно свя-

зан с неравномерным повреждением гематоэнцефалического барьера относительно границ очага, что обусловлено неравномерно текущим аутоиммунным процессом [21]. Отмечена тенденция к расположению очагов в белом веществе головного мозга и вблизи желудочков головного мозга.

Для сравнительного анализа контрастного эффекта и расчета коэффициента контраста (КК) измерена величина интенсивности сигнала от очагов демиелинизации белого вещества и от участков здоровой ткани головного мозга (табл. 4). Согласно тесту Манна–Уитни, при попарном сравнении показателей КК в группах обнаружено, что данный показатель при использовании эффекта переноса намагниченности при $FA_{(MT)} = 600^\circ$, $\Delta f = -210$ Гц значимо выше ($p < 0,05$) в сравнении с постконтрастными T1ВИ без применения эффекта переноса намагниченности.

При этом коэффициент переноса намагниченности – MTR (табл. 5) в очагах демиелинизации на T1ВИ с переносом намагниченности значимо ниже ($p < 0,05$ согласно тесту Манна–Уитни), чем в окружающем белом веществе, что свидетельствует о выраженном снижении эффекта переноса намагниченности на демиелинизированную ткань в виде подавления сигнала от связанных липидных макромолекул белого вещества.

Согласно результатам ROC-анализа, показатели чувствительности T1-взвешенной последовательности с эффектом переноса намагниченности значимо выше ($p < 0,001$) показателей чувствительности T1-взвешенной последовательности без эффекта переноса намагниченности: 93,3 и 60,9% соответственно и пороговыми значениями

Таблица 3. Количество и расположение активных очагов демиелинизации на T1ВИ до и после преднасыщающего импульса (MTC)

№ пациента	T1		T1_MTC		Расположение
	количество очагов демиелинизации	количество активных очагов демиелинизации	количество очагов демиелинизации	количество активных очагов демиелинизации	
1	5	1	5	3	Перивентрикулярно
2	4	2	4	2	Перивентрикулярно
3	7	3	7	5	Перивентрикулярно
4	9	7	9	8	Юкстакортикально, перивентрикулярно
5	4	2	4	4	Перивентрикулярно
6	4	4	4	4	Субкортикально, перивентрикулярно
7	5	4	5	4	Перивентрикулярно
8	6	6	6	6	Юкстакортикально, перивентрикулярно
9	2	2	2	2	Перивентрикулярно
10	3	3	3	3	Перивентрикулярно
Итого	49	34	49	41	

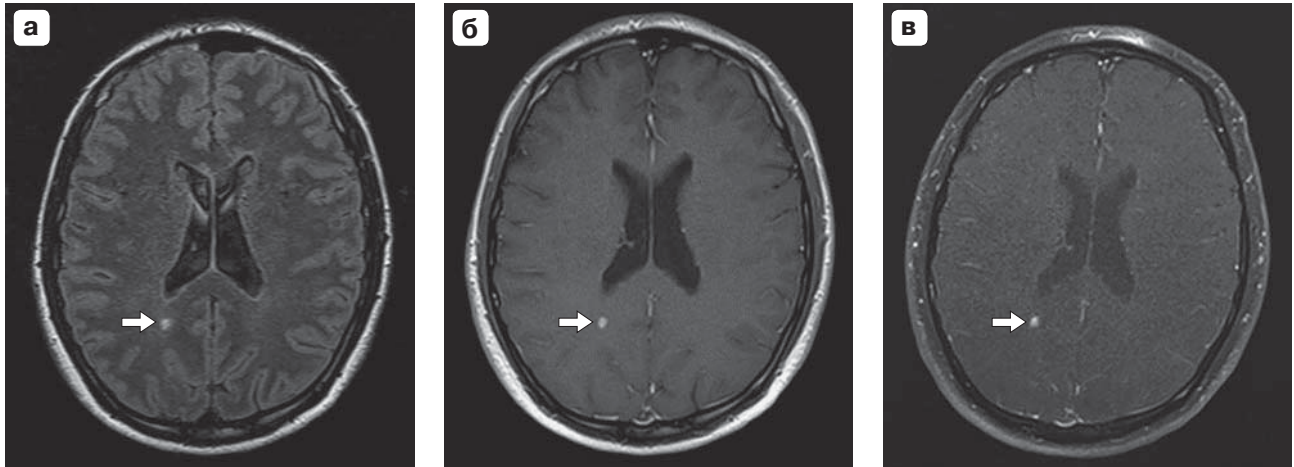
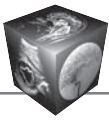


Рис. 1. МР-изображения в аксиальной проекции пациента 48 лет с активной фазой РС. а – нативное изображение (FLAIR); б – постконтрастное Т1ВИ; в – постконтрастное Т1ВИ с эффектом переноса намагниченности с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MT)} = 600^\circ$. В перивентрикулярном отделе заднего рога правого бокового желудочка визуализируется очаг округлой формы без четких контуров, на FLAIR (а) имеется гиперинтенсивный МР-сигнал (стрелка), при контрастном усилении (б, в) определяется интенсивное накопление парамагнетика в очаге (стрелки).



Рис. 2. МР-изображения в аксиальной проекции пациента 31 года с активной фазой РС. а – нативное изображение (FLAIR); б – постконтрастное Т1ВИ; в – постконтрастное Т1ВИ с эффектом переноса намагниченности с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MT)} = 600^\circ$. В перивентрикулярных отделах боковых желудочков, в субкортикальном отделе правой теменной доли определяются очаги овальной и неправильной формы, без четких контуров, с гиперинтенсивным МР-сигналом на FLAIR (а), при контрастном усилении очаг, расположенный в перивентрикулярном отделе левого бокового желудочка (стрелка), имеет кольцевидный тип накопления контрастного препарата, другие очаги (стрелки) имеют диффузный тип накопления парамагнетика и визуализируются на постконтрастных изображениях только при использовании переноса намагниченности (в).

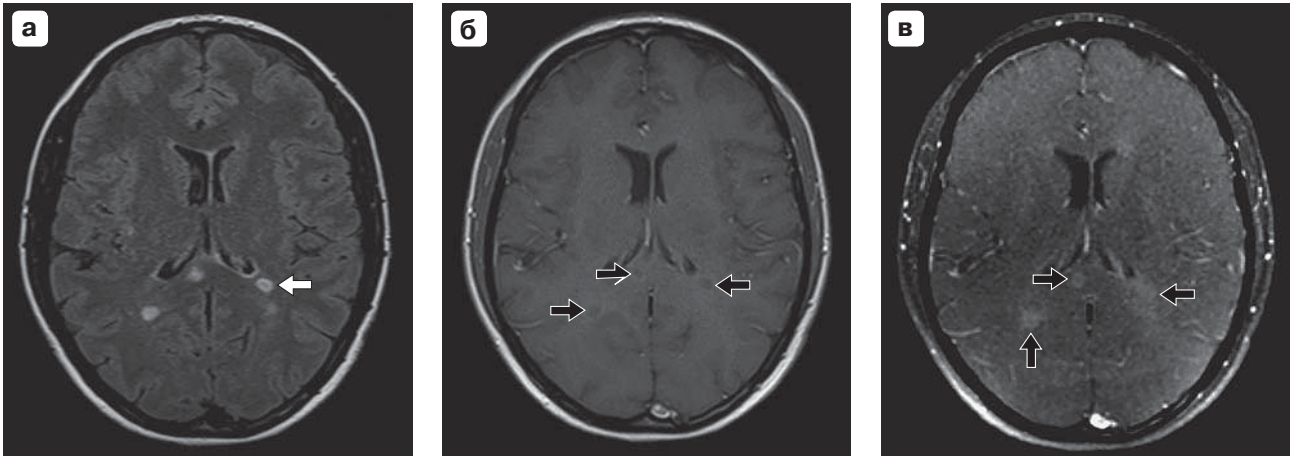
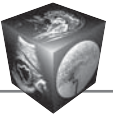


Рис. 3. МР-изображения в аксиальной проекции пациента 32 лет с активной фазой РС. а – нативное изображение (FLAIR); б – постконтрастное T1ВИ; в – постконтрастное T1ВИ с эффектом переноса намагниченности с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MT)} = 600^\circ$. В перивентрикулярных отделах задних рогов боковых желудочков визуализируются очаги овальной формы, без четких контуров, единичный очаг (а) с неоднородной структурой за счет гиперинтенсивного окаймления на FLAIR (белая стрелка), при контрастном усилении в очагах (черные стрелки) определяется кольцевидный тип накопления контрастного препарата (б, в).

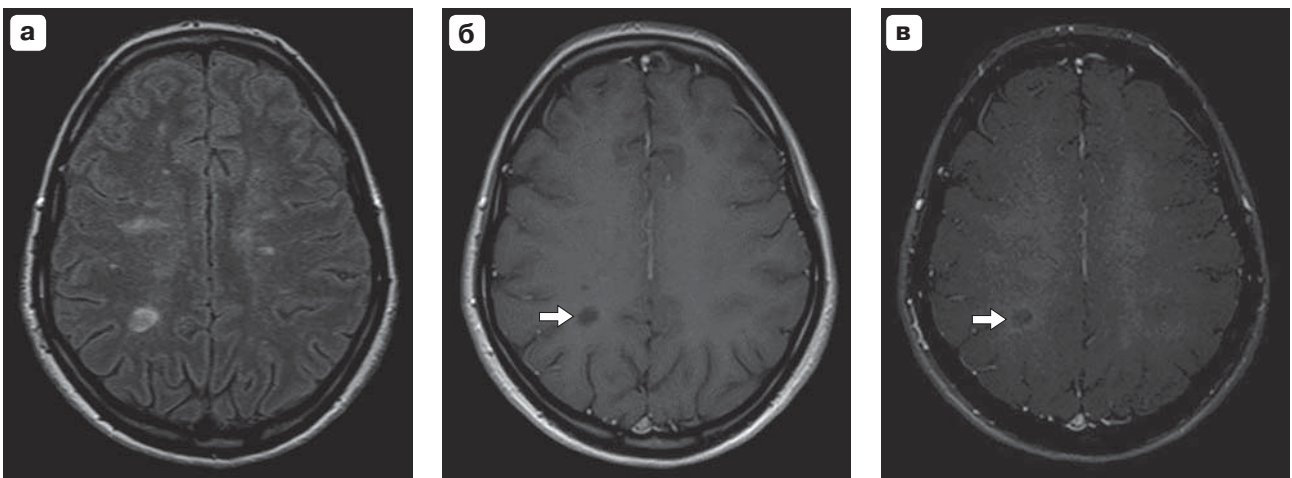


Рис. 4. МР-изображения в аксиальной проекции пациентки 35 лет с активной фазой РС. а – нативное изображение (FLAIR); б – постконтрастное T1ВИ; в – постконтрастное T1ВИ с эффектом переноса намагниченности с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MT)} = 600^\circ$. В перивентрикулярных отделах боковых желудочков определяются множественные очаги округлой, овальной и полигональной формы, без четких контуров, с гиперинтенсивным МР-сигналом на FLAIR, при контрастном усилении в правой теменной доле определяется очаг (стрелка) с полукольцевидным типом накопления контрастного препарата (б, в).

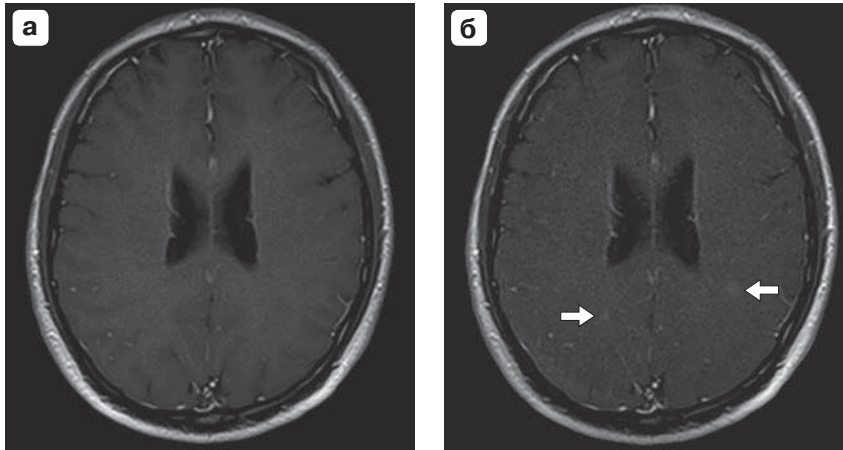
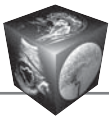


Рис. 5. МР-изображения в аксиальной проекции пациента 48 лет с активной фазой РС. а – контрастное Т1ВИ; б – постконтрастное Т1ВИ с эффектом переноса намагнитченности с комбинацией: $\Delta f = -210$ Гц; $FA_{(MTR)} = 600^\circ$. На рис. а очагов накопления парамагнетика не выявлено. На рис. б в паравентрикулярных отделах задних рогов боковых желудочков определяются 2 очага накопления парамагнетика (стрелки).

Таблица 4. Медиана и квантили коэффициентов контраста (Me; Q1:Q3)

Показатель	T1-SE (n = 49)	T1-SE-MTC (n = 49)	p
Коэффициент контраста, %	3,63 (0,93–6,52)	19,6 (11,7–24,6)	<0,05

Примечание. p – уровень значимости различий.

Таблица 5. Медиана и квантили коэффициентов переноса намагнитченности – MTR (Me; Q1:Q3)

Показатель	В очаге демиелинизации (n = 49)	В белом веществе (n = 49)	p
MTR	3,73 (–8,88–13,88)	19,22 (5,52–27,89)	<0,05

Примечание. MTR – коэффициент переноса намагнитченности, p –уровень значимости различий.

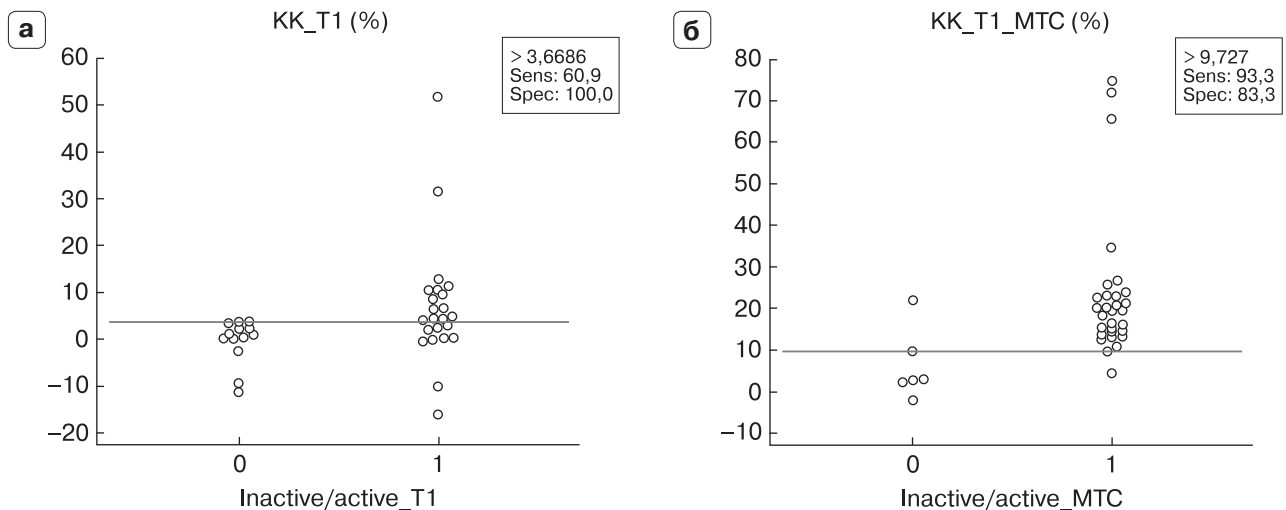


Рис. 6. Диаграммы распределения КК. а – без использования эффекта переноса намагнитченности (Т1); б – с использованием эффекта переноса намагнитченности (МТС). Sens – чувствительность, Спеc – специфичность; 0 – неактивные очаги демиелинизации, 1 – активные очаги демиелинизации.

определения активных очагов при $KK_{T1-MTC} = 9\%$ и $KK_{T1} = 3,7\%$ (рис. 6). Сравнение ROC-кривых показало значимые различия между показателями AUC (area under ROC curve), что позволило говорить о высокой точности Т1-взвешенной последо-

вательности с эффектом переноса намагнитченности в выявлении активных очагов демиелинизации в сравнении с Т1-взвешенной последовательностью без эффекта переноса намагнитченности (табл. 6 и рис. 7).

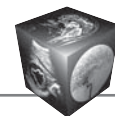


Таблица 6. Сравнительный анализ ROC-кривых КК очагов демиелинизации в T1-взвешенном режиме до и после преднасыщающего импульса МТС

Показатель	AUC	p
КК_T1, %	0,600	<0,001
КК_T1_МТС, %	0,987	<0,001

Примечание. AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой.

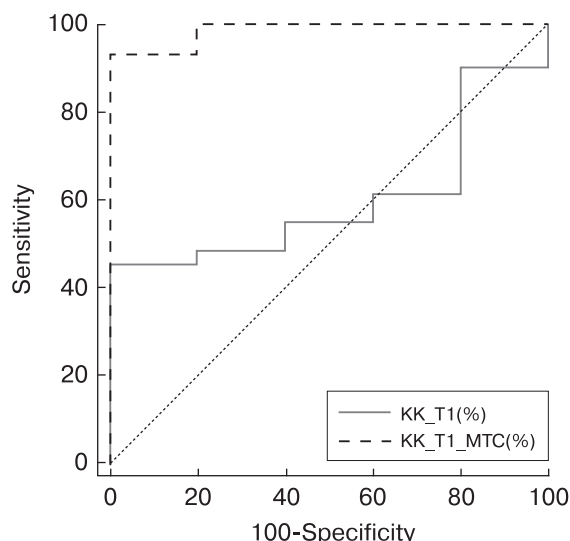


Рис. 7. ROC-кривые: T1-взвешенная последовательность с эффектом переноса намагнитченности (КК_T1_МТС, %), T1-взвешенная последовательность без эффекта переноса намагнитченности (КК_T1 (%)).

Обсуждение

В настоящее время клиническая диагностика РС нередко представляет большие трудности. Ошибочный клинический диагноз устанавливают у 9–12% пациентов, а у 4–5% больных это заболевание оказывается недиагностированным [22]. Отсутствие типичных клинических проявлений РС не свидетельствует об отсутствии заболевания. Так, в работе М. Etemadifar и соавт. (2014) у 21 из 25 пациентов с радиологически изолированным синдромом выявлены новые очаги при повторном МРТ-исследовании через 6 мес [22]. В связи с этим в ранней диагностике РС инструментальные и лабораторные методы исследования приобретают особое значение.

Методика переноса намагнитченности в МРТ позволяет влиять на макромолекулы, в том числе связанные с белками миелина и липидным бислоем, которые не могут быть оценены при помощи стандартной МРТ [6].

В работе В.Л. Ярных (2012) описано, что точность метода переноса намагнитченности, в частности для пациентов с РС, зависит от частоты

смещения и угла поворота импульса насыщения. Оптимальный диапазон угла поворота: 600–900° найден в данном исследовании на МР-сканере Philips с индукцией магнитного поля 3 Тл [23]. М. Cercignani и соавт. (2005) использовали для исследования головного мозга высокие значения смещения частоты: 20 кГц, а также углы поворота: от 212° до 843° на МР-сканере SIGNA с индукцией магнитного поля 1,5 Тл [24]. А. Boss и соавт. (2006) сравнивали методику МРТ с переносом намагнитченности со стандартной методикой МРТ с контрастным усилением на томографе Gyroscan Intera (Philips) 1,0 Тл и обнаружили, что МРТ с переносом намагнитченности улучшает визуализацию очагов демиелинизации у больных РС [25]. Тем не менее на сегодняшний день нет четких рекомендаций, какие именно параметры импульса переноса намагнитченности использовать для визуализации активного процесса при РС, в частности пользоваться оборудованием фирмы Toshiba.

Настоящее исследование включало в себя построение и испытание молекулярной модели белого вещества головного мозга, а также клиническую апробацию оптимальных параметров, полученных в ходе фантомных экспериментов, на МР-сканере Toshiba с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Молекулярная фантомная модель в целом основывалась на максимизации эффекта переноса намагнитченности на протоны макромолекул.

Полученные результаты при клинической апробации позволили утверждать, что при использовании последовательности с контрастным усилением и наложением импульса переноса намагнитченности с параметрами: $\Delta f = -210$ Гц и углом поворота $FA_{(MT)} = 600^\circ$ активные очаги лучше визуализируются, чем при использовании стандартного протокола, благодаря значимым различиям ($p < 0,05$) КК. Для оборудования фирмы Toshiba предусмотрена возможность использования данных параметров в исследованиях головного мозга [6]. Высокие показатели чувствительности и точности T1-взвешенной последовательности с эффектом переноса намагнитченности также свидетельствует об улучшении визуализации активных очагов.

Выводы

1. При проведении контрастного исследования с использованием T1-взвешенной последовательности с эффектом переноса намагнитченности с параметрами: $\Delta f = -210$ Гц и углом поворота $FA_{(MT)} = 600^\circ$ наблюдается улучшение визуализации активных очагов в сравнении со стандартными T1-взвешенными постконтрастными программами на основе спин-эхо ($p < 0,05$).



2. При демиелинизации происходит значимое снижение коэффициента переноса намагниченности (MTR) относительно окружающего белого вещества ($p < 0,05$).

Список литературы / References

1. Rovaris M., Viti B., Ciboddo G. et al. Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000; 68 (2): 170–177.
2. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей. М.: Миклош. 2004. 528 с.
Gusev E.I. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases: a guide for physicians. M.: Miklosh, 2004. 528 p. (In Russian)
3. Filippi M., Rocca M.A., De Stefano N. et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. *Arch. Neurol.* 2011; 68 (12): 1514–1520.
4. Пахомов А.В. Роль магнитно-резонансной томографии в определении активности патологического процесса у больных рассеянным склерозом: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 133 с.
Pakhomov A.V. The role of magnetic resonance imaging in determining the activity of the disease process in patients with multiple sclerosis: Diss. ... kand. med. nauk. SPb., 2007. 133 p. (In Russian)
5. Miller D., Grossman R., Reingold S. et al. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain.* 1998; 121 (1): 3–24.
6. Filippi M., Rocca M.A. Magnetization transfer magnetic resonance imaging of the brain, spinal cord, and optic nerve. *Neurotherapeutics.* 2007; 4 (3): 401–413.
7. Елизарова С.В., Повереннова И.Е., Луценко С.К. Применение 1,0 М контрастного средства (Гадовист 1,0) в обследовании больных с рассеянным склерозом на магнитно-резонансном томографе Signa 0,5 Тл. *Медицинская визуализация.* 2006; 1: 140–144.
Elizarova S.V., Poverennova I.E., Lutsenko S.K. Application of Gadovist 1.0 M for an examination of patients with multiple sclerosis on "Signa 0.5 T" MRI unit. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2006; 1: 140–144. (In Russian)
8. Алиханов А.А., Шимановский Н.Л. Преимущества применения одномолярного гадолиний-содержащего магнитно-резонансного контрастного средства по сравнению с полумолярными препаратами при диагностике рассеянного склероза. *Медицинская визуализация.* 2008; 5: 73–80.
Alikhanov A.A., Szymanowski N.L. Advantages of 1.0 M Gd Contrast Agent in Comparison with 0.5 M Ones for Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2008; 5: 73–80. (In Russian)
9. Paolillo A., Piattella M.C., Pantano P. et al. The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2004; 251 (4): 432–439.
10. Буйлов В.М. Магнитно-резонансные контрастные средства и нефрогенные фиброзирующая дерматопатия и системный фиброз (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2007; 2: 140–143.
Builov V.M. Magnetic Resonance Contrast Agents and Nephrogenic Fibrosing Dermatoses and Systemic Fibrosis (Review Article). *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2007; 2: 140–143. (In Russian)
11. Stacul F., van der Molen A.J., Reimer P. et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast media safety committee guidelines. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (12): 2527–2541.
12. Пахомов А.В. Сравнительный анализ возможностей методов переноса намагниченности с контрастом и высокодозного контрастирования в определении активности процесса по данным магнитно-резонансной томографии у больных рассеянным склерозом. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2007; 1 (8): 93–99.
Pakhomov A.V. Comparative analysis of the possibilities of magnetization transfer contrast methods with high-dose and contrast in determining the activity of the process according to the magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2007; 1 (8): 93–99. (In Russian)
13. Ropele S., Fazekas F. Magnetization transfer MR imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2009; 19 (1): 27–36.
14. Enzinger C., Barkhof F., Ciccarelli O. et al. Nonconventional MRI and microstructural cerebral changes in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurol.* 2015; 11 (12): 676–686.
15. Alexander A.L., Hurley S.A., Samsonov A.A. et al. Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. *Brain connectivity.* 2011; 1 (6): 423–446.
16. Sled J.G., Pike G.B. Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties in vivo using MRI. *Magnetic resonance in medicine.* 2001; 46 (5): 923–931.
17. Rovira À., León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur. J. Radiol.* 2008; 67 (3): 409–414.
18. Ramani A., Dalton C., Miller D.H. et al. Precise estimate of fundamental in-vivo MT parameters in human brain in clinically feasible times. *Magnetic resonance imaging.* 2002; 20 (10): 721–731.
19. Yarnykh V.L. Pulsed Z-spectroscopic imaging of cross-relaxation parameters in tissues for human MRI: Theory and clinical applications. *Magnetic resonance in medicine.* 2002; 47 (5): 929–939.
20. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Диагностическая нейрорадиология.* М.: Андреева Т.М., 2006. 1327 с.
Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnostic Neuroradiology.* M.: Andreeva T.M., 2006. 1327 p. (In Russian)
21. Miller J.R. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J. Managed Care Pharmacy.* 2004; 10 (3): S4.
22. Etemadifar M., Janghorbani M., Koushki M.M. et al. Conversion from radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis. *International J Preventive Med.* 2014; 5 (11): 1379.
23. Yarnykh V.L. Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off resonance magnetization transfer measurement. *Magnetic resonance in medicine.* 2012; 68 (1): 166–178.
24. Cercignani M., Symms M.R., Schmierer K. et al. Three-dimensional quantitative magnetisation transfer imaging of the human brain. *Neuroimage.* 2005; 27 (2): 436–441.
25. Boss A., Martirosian P., Küper K. et al. Whole-body magnetization transfer contrast imaging. *J. Magnetic Resonance Imaging.* 2006; 24 (5): 1183–1187.